

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°
98

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre CHOSIERE

Né le 9 septembre 1932 à Clermont-Ferrand (P.D.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TROUBLES
DE LA GLYCOREGULATION CHEZ LES OBESES
A PROPOS DE CINQUANTE OBSERVATIONS

(Travail du Service des Maladies Métaboliques de
l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val de Grâce).

Président : M. M. DEROT, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre CHOSSIERE

Né le 9 septembre 1932 à Clermont-Ferrand (P.D.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :



CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TROUBLES
DE LA GLYCOREGULATION CHEZ LES OBESES
A PROPOS DE CINQUANTE OBSERVATIONS

(Travail du Service des Maladies Métaboliques de
l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val de Grâce).

Président : M. M. DEROT, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

Faculté de Médecine de Paris

THÈSE

1912

DOCTORAT EN MÉDECINE

Par

PIERRE DUBOIS

Le 12 septembre 1912 à l'Université de Paris

Examiné par MM. les Docteurs

Président et Membres du Jury



CONSTITUTION D'UNE SOCIÉTÉ
DE LA CI VOORROEGSTAVENING
A EUROPE DE COMMERCE
(Travail de Service des Médecins, Médecins de
Médicine Militaire, Médecins de la Marine)

Président : M. M. DUBOIS, Médecin

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof: à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof: à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
	AUBRY (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LELONG (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MARIE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	COSTE (F.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	DECHAUME (M.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	N.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Clinique stomatologique (Pitié)	N.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	GIROUD (A.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Anthoine)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Clinique urologique (Cochin)	SÈZE (S. de)
Embryologie	VERNE (J.)
» » (Prof: à titre personnel)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	
Histologie	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)	
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
» (Prof ^r à titre personnel)	BRUMPT (L. G.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	LAURENCE (G.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)	
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)	
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)	
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)	
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)	
» (Prof ^r à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)	
Physiologie	BINET (L.)	
» (Prof ^r à titre personnel)	BARGETON (D.)	
» » »	PARROT (J.)	
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)	
Physique médicale	DOGNON (A.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	DJOURNO (A.)	
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)	
Thérapeutique	CONTE (M.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie.	{ CABROL (C.) COUINAUD (G.) OLIVIER (G.)	Ophthalmologie.	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.)
Anesthésiologie.	{ VOURC'H (G.)	Parasitologie.	{ CHABAUD (A.)
Bactériologie.	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		{ BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale.	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLANSKI (J.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	{ PLAS (F.)		
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie.	{ DUPERRAT (B.)		{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHTET (G.)
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LEBARD (G.)	Pathologie expérimentale	
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		{ AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Histologie.	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	{ CORNET (A.)		
Hygiène.	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch.		
Médecine légale.	{ HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)	Pathologie médicale.	
Médecine du travail.	{ ALBAHARY (G.)		
Neurologie.	{ LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique			

	MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	KOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (G.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
	pr. s. ch.
	KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile. . . .	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie.	CERNÉA (P.)
	CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)
	ANELINE (A), pr. s. ch.
	HUGUIER (J.)
	OLIVIER (G.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (F.)
	ROUX (M.)
Clinique médicale.	VERNE (J.-M.)
	DOMART (A.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)

	MM.
Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	MAYER (M.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	BOLTANSKI (E.)
	LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires.	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires.	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

En témoignage de reconnaissance
et d'affection profonde.

A ma Femme et à mon Fils

A toute ma Famille.

A Monsieur le Professeur Maurice DEROT

Professeur de Clinique Médico-Sociale
du Diabète et des Maladies de la Nutrition
à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

Qui nous a fait le grand honneur
de bien vouloir présider notre
thèse.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel Henri BAYLON

Professeur au Val-de-Grâce.

Chef du Service des Maladies métaboliques à l'Hôpital
Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce.

Qui nous a accueilli avec grande cordialité dans son service, nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans sa rédaction.

En remerciements et hommage respectueux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET
DES HOPITAUX DE PARIS.

Qui ont guidé de leurs précieux
conseils notre formation médica-
le.

Qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de notre reconnais-
sance et de notre attachement.

Au Médecin-Commandant Jacques BERTEIN

Médecin des Hôpitaux de l'Armée

Au Médecin-Capitaine André THABAUT

Spécialiste des Hôpitaux de l'Armée

En souvenir du temps fructueux et
agréable passé dans leurs services
et en remerciement de l'intérêt
qu'ils nous ont témoigné.

A Messieurs Philippe COUMEL

Robert MOULIAS

Internes des Hôpitaux de Paris

Pour les conseils éclairés et
l'aide qu'ils nous ont fournis au
cours de la rédaction de ce tra-
vail.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TROUBLES
DE LA GLYCOREGULATION CHEZ LES OBESES .
A PROPOS DE CINQUANTE OBSERVATIONS

(Travail du Service des Maladies Métaboliques de
l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val de Grâce)

oOo

INTRODUCTION

HISTORIQUE

Depuis près d'un siècle s'est installé, et ne fait que s'accroître un déséquilibre entre les apports et les besoins énergétiques de l'organisme. Les rapides progrès de la traction mécanique et du confort ménager ainsi que l'élévation du niveau de vie dépassent de beaucoup l'évolution de nos habitudes alimentaires fidèlement transmises à la table familiale, d'une génération à l'autre. La pléthore devait, dès l'aube de la diabétologie moderne, laisser entrevoir ses incidences sur la maladie diabétique. En 1875 BOUCHARDAT pensait "ne pas être dans l'erreur en disant que parmi 20 hommes, âgés de 40 à 60 ans, appartenant aux Assemblées Législatives, aux grandes Sociétés Savantes, occupant de hauts postes dans le Commerce et les Finances, et même dans l'Armée, un est sûrement glycosurique".

Une statistique de BARRINGER, publiée en 1909, mettait l'accent sur la fréquence d'une glycosurie retrouvée au cours de l'examen systématique des 71.729 adultes d'une Compagnie d'Assurances.

Cette notion de fréquence des diabètes latents se précisa avec JOSLIN qui écrivait en 1916 : "Actuellement on sous-estime probablement le nombre de diabétiques dans le pays en disant qu'environ 1% des individus ont cette maladie ou l'auront".

La mise au point en 1924 par LABBE, BOULIN et NEPVEUX du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale permit la détection de nombreux états paradiabétiques. Ils montrèrent la fréquence des réponses excessives chez les obèses en général, l'insuffisance de la glycopexie cellulaire ainsi extériorisée étant proportionnelle à l'ancienneté de l'obésité mais non à son importance ; cet état cède à l'amaigrissement spontané ou thérapeutique.

A partir de 1938 FETTER, DURKIN, DUNCAN, puis HANDELSMAN et JOSLIN insistèrent à nouveau sur ces notions. Mais il fallut attendre la description par LAWRENCE, en 1946, du diabète lipo-atrophique, pour qu'elles acquièrent enfin une base physiopathogénique. LAWRENCE pensa que sa malade était devenue diabétique faute de pouvoir mettre ses glucides en réserve sous forme de tissu adipeux ; les obèses présenteraient des troubles du métabolisme hydro-carboné parce qu'ils ont trop stockés de lipides et ne peuvent plus en stocker. Cette explication eût le mérite d'orienter les recherches et de donner confiance dans la cure d'amaigrissement. DARNAUD, VAGUE, ALLEN, LEDERER ont également insisté sur l'action diabétogène de l'excès de poids.

D'études parallèles naquit et s'imposa la notion de prédisposition héréditaire à la maladie diabétique, de pancréas génétiquement fragile mais non irrémédiablement condamné. La prophylaxie du diabète sucré avait ainsi trouvé ses bases, son champ d'action et les limites dans lesquelles elle doit pleinement s'exercer. Ce domaine est vaste ainsi qu'en témoignent ces chiffres de JOSLIN ; entre 20 et 30 ans le diabète survient 71 fois 100 chez les obèses : ces pourcentages passent respectivement à 89, 85, 87, 84, 79 pour les décennies suivantes.

" Chaque fois et partout où les conditions de vie sont faciles, écrit JOSLIN, la nourriture abondante et assez bon marché pendant une longue période, et quand un grand nombre d'individus s'accoutument à cette nourriture trop abondante pour les besoins de leurs dépenses

énergétiques, le développement de l'obésité et du diabète est favorisé".

BUT ET MATERIEL D'ETUDE

Nous avons étudié une série de sujets venus consulter pour leur obésité. Nous avons tenté de mettre en évidence chez ces sujets des troubles du métabolisme hydrocarboné et d'analyser les rapports existant entre ces troubles et l'obésité.

Ce travail rapporte le résultat des observations faites sur 50 malades hospitalisés ou suivis en consultation pour obésité dans le Service des Maladies Métaboliques de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val de Grâce, durant 1 an.

Il s'agit de 14 femmes et de 36 hommes âgés de 14 à 74 ans.

Les sujets diabétiques connus et obèses ont été écartés de cette étude.

LES TECHNIQUES D'ETUDE

Nous avons utilisé au cours de ce travail trois tests d'exploration du métabolisme hydrocarboné. Il n'a pas été fait, chez ces sujets, d'étude de leur métabolisme glucidique après ingestion de corticoïdes.

1 - Les tests utilisés :

Afin de prévenir tout risque de "paresse" des insulino-sécréteurs due à une alimentation pauvre en glucides de façon prolongée, chaque test a été précédé pendant 3 jours d'un régime équilibré et comprenant au moins 250 grammes d'hydrates de carbone par jour.

a - Le test de tolérance au glucose par voie orale :

Le sujet, à jeun depuis 12 heures, subit un prélèvement de sang veineux pour doser la glycémie, puis ingère en une seule fois une solution de 50 grammes de glucose dans 150 cm³ d'eau. La glycémie est ensuite déterminée toutes les 30 minutes pendant 5 heures. On étudie parallèlement la glycosurie fractionnée pendant l'épreuve.

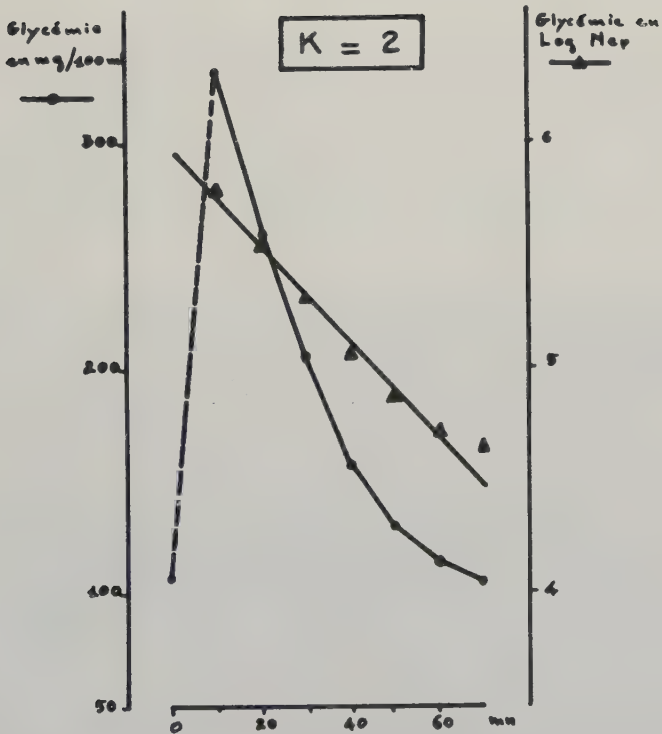
b - L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse:

Le sujet est à jeun depuis la veille. Après un premier prélèvement pour déterminer la glycémie, on pratique une injection intraveineuse rapide d'une solution de glucose à 50%. La dose de glucose injectée est de 15 grammes par mètre carré de surface corporelle. La glycémie est ensuite dosée toutes les 10 minutes pendant 70 minutes.

Au cours d'une première phase de diffusion dans le secteur extracellulaire il se produit une ascension rapide du taux de la glycémie qui atteint des valeurs élevées. Puis la courbe descend suivant une loi exponentielle. En effet les points représentatifs de cette courbe, dans une représentation semi-logarithmique, se rangent sur une droite caractérisée par son coefficient angulaire K. Cette valeur K a reçu le nom de "coefficient d'assimilation glucidique". En fait il est un témoin fidèle de la disparition du glucose sanguin mais ne préjuge pas de son utilisation tissulaire. S'il ne permet pas d'entrer plus avant dans les mystères de l'utilisation du glucose par l'organisme diabétique, il n'en constitue pas moins un moyen commode pour chiffrer et suivre l'évolution du trouble métabolique. Chaque fois qu'ont été pratiqués conjointement les deux tests, oral et veineux; les résultats ont été parallèles sur la base des critères ultérieurement définis. Les valeurs normales de K se situent entre

$$1,5 \cdot 10^{-2} \text{ et } 2,5 \cdot 10^{-2}.$$

VER ...



Courbe d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, de type normal.

Le coefficient d'assimilation glucidique K est obtenu en divisant la différence des valeurs, exprimées en logarithmes népériens, des points extrêmes situés sur la droite, par le temps correspondant.

c - Le test insuline-glucose d'Himsworth :

Le sujet est à jeun depuis la veille . On dose la glycémie au début de l'épreuve . Puis le sujet reçoit par voie orale 30 grammes de glucose par mètre carré de surface corporelle (dans 200 cm³ d'eau) et par voie intra-veineuse 5 unités d'insuline ordinaire par mètre carré de surface corporelle . La glycémie est ensuite déterminée toutes les 10 minutes pendant 70 minutes .

Trois types de courbes peuvent être obtenus suivant que les effets insuline et glucose s'équilibrent ou prédominent l'un sur l'autre . C'est ainsi que l'on observe :

- des courbes de type insulino-sensible , en " cuvette " , qui appartiennent soit au sujet normal (flèche d'hypoglycémie légère à 0,20 g / ∞), soit au diabète juvénile et au diabète type II (flèche d'hypoglycémie plus marquée).
- des courbes de type insulino-insensible, "en dôme", où l'effet glucose est prédominant et qui appartiennent au diabète type I (diabète pléthorique).
- des courbes de type indifférent, "en plateau", sans variations notables de la glycémie, et que l'on rencontre dans les formes de passage du diabète type I au diabète type II (diabète maigre).

2 - Les méthodes de dosages :

a - Pour la glycémie :

- soit "Technicon" : chiffres normaux de 0,85 g / ∞ à 0,95 g / ∞

- soit méthode de Baudoin-Lewin : chiffres normaux de 0,85 g °/∞ à 1 g °/∞

b - Pour les stéroïdes urinaires :

- dosage des 17-cétostéroïdes par la technique de M.F. JAYLE au métadinitrobenzène. Les chiffres normaux chez l'homme sont de 13 à 16 mg par 24 heures et chez la femme de 8 à 12 mg par 24 heures.
- dosage des 17-hydroxystéroïdes par la méthode de PORTER et SILBER donnant des valeurs normales entre 3 et 7 mg par 24 heures. Ces valeurs sont à multiplier par 4 en cas de perfusion lente de 25 mg d'A.C.T.H.

3 - Les critères

- a - Pour obtenir le poids théorique idéal P nous avons appliqué la formule de LORENZ qui donne le poids en kilogrammes en fonction de la taille T exprimée en centimètres, par la relation :

$$P = 50 + \frac{3}{4} (T - 150)$$

- b - Nous avons considéré comme diabétiques les sujets présentant un coefficient d'assimilation glucidique inférieur à 1 ainsi que ceux dont le taux de la glycémie à la 2^e heure au cours de l'épreuve orale, était supérieur à 1,25 g °/∞. Nous n'avons pas tenu compte de la flèche d'hyperglycémie car son élévation n'est pas strictement proportionnelle à l'insuffisance des systèmes hypoglycémisants. Elle se situe en effet au cours de la première heure alors que s'exercent encore les mécanismes de l'absorption digestive du glucose dont nous savons qu'ils sont plus ou moins rapides selon les sujets. On connaît les courbes plates des sujets nauséeux en cours d'épreuve et les flèches très élevées des gastrectomisés.

- c - Nous avons considéré comme paradiabétiques les sujets dont le coefficient d'assimilation glucidique est compris entre 1 et 1,5 ainsi que ceux dont le taux de la glycémie à la 2^e heure au cours de l'épreuve orale est compris entre 1,10°/∞ et 1,25 g °/∞.

Il s'agit là des critères classiques et leur emploi ne nous a que rarement posé des problèmes d'interprétation, hormis aux cas limites entre les sujets présentant un diabète discret et les paradiabétiques avancés, ainsi qu'entre les sujets normaux et ceux qui esquisaient le premier pas dans la maladie diabétique. Ces difficultés ne sont pas propres à cette étude ; toutes les gradations existent du sujet normal au diabète type II, comme dans tout autre état pathologique.

4 - Les résultats globaux

Nous avons ainsi, sur les bases précédentes, mis 32 fois en évidence un trouble du métabolisme hydrocarboné sur un total de 50 sujets obèses. Il s'agissait 21 fois d'états paradiabétiques et 11 fois d'états diabétiques.

Dans un chapitre de considérations étiologiques nous analyserons en détail les résultats de ce dépistage ; puis nous envisagerons les aspects cliniques, évolutifs et enfin thérapeutiques de ces troubles glyco-régulateurs.

CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

L'enquête étiologique n'est pas toujours aisée et il faut se contenter bien souvent de larges approximations. Tel obèse, gros mangeur de toujours, précisera difficilement le début de sa pléthore, hormis 4 femmes qui ont su la rattacher avec précision à un choc psychologique. Nous avons envisagé au cours de ce chapitre quelques facteurs qui nous semblaient pouvoir imprimer leur marque aux troubles glucidiques.

1 - Le sexe :

Parmi 14 femmes obèses nous avons relevé 1 (7%) état diabétique et 6 (42%) états paradiabétiques. Parmi les 36 hommes obèses on notait 10 (28%) états diabétiques et 15 (42%) états paradiabétiques.

Il semble donc que chez les obèses les hommes présentent plus souvent que les femmes des troubles du métabolisme hydrocarboné. Ces données sont en accord avec celles d'une statistique de 600 cas d'obésité publiée par VAGUE en 1955. Les chiffres en sont différents mais ce travail a utilisé le test d'hyperglycémie par voie veineuse plus sensible que le test oral.

Sous un angle différent JOSLIN montre que parmi les diabétiques adultes il y a plus de femmes obèses que d'hommes obèses, respectivement 83,3% et 78,5%.

2 - L'hérédité :

L'unanimité est faite parmi les auteurs pour reconnaître à l'hérédité un rôle déterminant dans la genèse du diabète sucré. Si nous ne tenons compte que des antécédents diabétiques retrouvés avec certitude parmi nos 50 obèses, 12 avaient des antécédents familiaux diabétiques connus et chez ces derniers 9 présentaient un trouble du métabolisme hydro-carboné soit 2 diabètes et 7 états paradiabétiques. Ainsi parmi les obèses ayant une histoire familiale de diabète, 75% sont eux-mêmes diabétiques ou paradiabétiques selon nos critères. Il faut noter que les 7 états paradiabétiques se situaient tous assez près des frontières du diabète et que la moyenne de leurs glycémies était plus élevée que celle des autres paradiabétiques.

Etant hors de doute qu'il existe un aspect héréditaire du diabète sucré, JOSLIN pense que le stade pré-diabétique existe à partir du moment où l'ovule est fécondé jusqu'à ce qu'un diagnostic clinique puisse être fait par quelque moyen que ce soit. Durant la vie s'exercent sur cet organisme prédisposé diverses influences dont l'action rendra parfois accessible à nos méthodes d'investigation l'insuffisance génétique. L'obésité est l'une de ces influences, la plus fréquente qui, épuisant un pancréas génétiquement fragile, conduit l'obèse dans la maladie diabétique.

3 - L'âge :

Nous avons classé les 50 obèses par groupes d'âges et avons trouvé 8 fois un trouble du métabolisme hydro-carboné chez les 15 sujets de 20 à 30 ans, soit dans 53% des cas. Pour les décennies suivantes ce pourcentage passe à 57%, 75% et à 78% au delà de 50 ans. Parmi les 5 sujets de moins de 20 ans nous avons rencontré 1 diabétique et 2 paradiabétiques ; nous ne tenons pas compte de ces chiffres étant donné le faible nombre de ces sujets. JOSLIN, utilisant le standard oral glucose test, ne trou-

ve aucun rapport entre l'obésité et le diabète avant 20 ans ; entre 20 et 30 ans le diabète survient 71 fois sur 100 chez des obèses et ces pourcentages passent à 89, 85, 87, 84 et 79 pour les décennies suivantes.

Il ressort de ces chiffres que l'influence de l'âge sur la fréquence du diabète chez les obèses est assez faible après 30 ans. Dans une étude critique AZERAD a montré qu'il n'y avait pas de rapport entre l'âge et l'importance du trouble objectivé par la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse.

4 - L'ancienneté de l'obésité :

Les relations de cause à effet entre l'obésité et le diabète étant reconnues, il paraît évident que la fréquence des troubles de la glycorégulation ne peut que croître avec l'ancienneté de l'obésité. C'est d'ailleurs ce que nous ont permis de constater les 22 obèses qui ont pu fixer une date approximative au début de leur pléthore.

Dans 9 cas l'obésité datait de moins de 5 ans, et nous avons trouvé 1 diabète et 2 états paradiabétiques. Sept fois l'obésité datait de 5 à 10 ans et ces obèses présentaient 2 diabètes et 3 paradiabètes. Enfin, 6 sujets étaient obèses depuis plus de 10 ans et l'on notait 1 diabète et 4 états paradiabétiques. Le pourcentage des troubles glyco-régulateurs était donc respectivement de 33%, 72% et 83%. Même si l'on n'attache pas de valeur intrinsèque à ces chiffres on doit néanmoins noter la brusque augmentation de la fréquence des troubles de la glycorégulation lorsque l'obésité date de plus de cinq ans.

5 - La surcharge pondérale :

A la lumière des statistiques il est apparu que le diabète est d'autant plus fréquent que l'excès de poids est plus important. Nous avons classé nos malades en

fonction de leur surcharge pondérale et avons constaté que sur 11 sujets dont le poids excédait de 15 à 20% le poids théorique idéal donné par la formule de LORENZ 4 soit 36% présentaient des troubles du métabolisme hydrocarboné. Chez 9 autres obèses le poids réel excédait le poids idéal de 20 à 30% et nous avons trouvé 7 fois des troubles glyco-régulateurs soit dans 78% des cas. Lorsque l'excès de poids était de 30 à 40%, dans 10 cas, les troubles de la glyco-régulation existaient 7 fois, soit 70%. Enfin les 20 sujets ayant un excès de poids supérieur à 40% présentaient 14 fois (70%) des troubles glycorégulateurs.

De même que nous avons trouvé une plus grande fréquence des troubles de la glycorégulation lorsque l'obésité datait de plus de 5 ans, nous constatons ici cette augmentation subite de la fréquence des états diabétiques ou paradiabétiques lorsque l'excès de poids dépasse de plus de 20% le poids théorique idéal. Si l'on fixe une limite arbitraire d'excès de poids à 25% la différence est beaucoup moins significative comme si ce chiffre de 20% représentait un seuil d'excès de poids diabétogène.

D'ailleurs, ainsi que l'a constaté VAGUE, l'évolution semble se faire comme s'il existait un seuil de surcharge pondérale propre, pour un temps du moins, à chaque sujet, et au-dessous duquel les troubles du métabolisme glucidique n'apparaissent pas.

" Le fait est donc indéniable, écrit GUINET, plus l'obésité est importante, plus longtemps elle aura duré, et pour VAGUE, surtout dans les localisations androïdes, plus grandes seront les possibilités d'évolution diabétique".

6 - L'association des troubles du métabolisme hydrocarboné

a - A une hypertension artérielle :

Nous avons retrouvé une hypertension artérielle modérée en général, dans 50% des cas environ, tant

chez les sujets diabétiques ou paradiabétiques que chez les sujets normaux. Il n'y a pas de parallélisme entre l'hypertension artérielle et l'évolution diabétogène de l'obésité.

Les stigmates d'athérosclérose étaient rares chez nos obèses hormis quelques fonds d'yeux avec reflets artériels ou signes du croisement. L'atteinte vasculaire est postérieure à l'évolution diabétogène de l'obésité.

b - A une hyperuricémie :

Les antécédents goutteux personnels ont été notés 5 fois chez 32 sujets présentant des troubles du métabolisme glucidique et 2 fois chez 14 sujets sans trouble. De même une hyperuricémie n'a pas été retrouvée avec une plus grande fréquence chez les uns que chez les autres.

Donc pas plus que pour l'hypertension artérielle il n'apparaît de rapport entre la diathèse urique et l'évolution diabétogène de l'obésité.

c - A une élévation du taux des stéroïdes urinaires :

Il a été pratiqué chez ces 50 sujets 29 dosages de stéroïdes urinaires. Le taux d'élimination des stéroïdes s'est montré élevé 11 fois sur 19 dosages pratiqués chez les obèses diabétiques ou paradiabétiques, et 6 fois sur 10 dosages pratiqués chez les sujets sans trouble du métabolisme glucidique.

Dans l'ensemble le taux d'élimination des 17 céto-stéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes est modérément élevé chez les obèses en général. Ceci est particulièrement notable chez les obèses de morphotype androïde où 12 dosages sur 16 pratiqués chez eux ont montré des chiffres élevés. D'autre part, comme

nous le verrons, cette catégorie de sujets fournit la plus forte proportion de troubles du métabolisme hydrocarboné. La relation qui existe manifestement entre l'élévation du taux des stéroïdes urinaires et l'évolution diabétogène de l'obésité n'apparaît peut être pas ici avec autant de netteté que nous en aurait fourni un plus grand nombre de cas. Il faut également noter que la preuve biochimique de la suractivité surrénale n'est pas toujours faite et même dans les Cushing les plus authentiques. Nous avons enfin retrouvé, comme DECOURT le signale, une fréquente dissociation soit en faveur des I7 cétostéroïdes, en particulier chez la femme, soit en faveur des I7-hydroxy-stéroïdes.

De ces considérations il ressort que l'hérédité est la condition indispensable à l'évolution diabétogène d'une obésité. Compte tenu de l'énorme pouvoir sécrétoire d'une glande, l'obésité ne peut porter préjudice à la fonction pancréatique que chez un sujet dont le pancréas est déjà génétiquement fragile. L'obésité, et plus particulièrement son ancienneté et l'importance de la surcharge pondérale, joue le rôle de facteur favorisant et rend ces troubles latents du métabolisme hydrocarboné accessibles à l'exploration clinique.

CONSIDERATIONS CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

Au cours de ce chapitre nous avons tenté de dégager les principaux caractères morphologiques et biologiques de l'obésité présentée par nos malades, d'analyser les troubles de leur métabolisme hydrocarboné et enfin de voir, dans un chapitre de synthèse, à quel aspect physiopathogénique pouvait se rattacher le résultat de nos constatations.

1 - Les aspects morphologiques de l'obésité, leur classification :

- a - Longtemps les obésités furent rangées sous des étiquettes aussi diverses qu'il existait de conceptions pathogéniques. On opposait les obésités exogènes des gros mangeurs aux formes endogènes avec apport alimentaire normal. On invoquait le ralentissement de la nutrition. Chaque entité endocrinienne possédait son type particulier d'obésité ou de maigreur. Les critiques sévères d'AZERA'D mirent un terme à la multiplication des théories endocriniennes de l'obésité. Actuellement il est reconnu que le facteur commun à toutes les obésités est un dérèglement hypothalamique ; la prédominance de l'anabolisme sur le catabolisme en est la condition ; les endocrines n'interviennent que pour orienter les caractères

de l'obésité et ne sont en rien déterminantes.

- b - VAGUE a repris l'étude des obésités sous l'angle physiologique qui devient secondairement anatomique. Il a été ainsi amené à reconnaître deux grandes formes d'obésité réunies par des types intermédiaires et où se rangent sans exception tous les cas de surcharge adipeuse.

Les obésités se différencient non par leur importance elle-même mais par l'intensité de leur anabolisme protéique associé à l'hyperanabolisme adipeux. Or un parallélisme étroit unit l'importance de cet anabolisme protéique à la localisation de la graisse dans les divers territoires cellulaires sous-cutanés. De plus l'importance de cet anabolisme protéique, "musculo-sanguin", régit non seulement l'aspect morphologique de l'obèse mais encore son comportement et les accidents dont il est menacé.

L'obésité où l'intensité métabolique est grande, où les apports et les dépenses ont un degré élevé, où l'anabolisme et le catabolisme protéiques sont au-dessus des valeurs normales, cette obésité richement vascularisée et fortement musclée prédomine dans la partie supérieure du corps, la nuque et les épaules essentiellement. Elle est plus fréquente chez l'homme, c'est l'obésité androïde.

Inversement l'obésité hypométabolique où les apports et les dépenses sont faibles, où la circulation est ralentie, prédomine dans la moitié inférieure du corps. Elle est plus fréquente chez la femme, c'est l'obésité gynoïde.

Ces cas sont des extrêmes entre lesquels se situent les aspects intermédiaires. La classification de VAGUE utilise l'indice de différenciation masculine (I.D.M.) qui est en étroite relation avec le degré de l'hyperanabolisme protéique. Elle reconnaît cinq groupes d'obésité : hyperandroïde, androïde,

intermédiaire, gynoïde, hypergynoïde. Dans ce cadre la place exacte est donnée par le calcul de l'I.D.M. ; ce calcul est complexe et dans la pratique on peut se contenter de l'aspect général de l'obèse et de l'appréciation entre le pouce et les autres doigts de l'épaisseur de la graisse en arrière du trochanter et à la surface du deltoïde, celle-ci étant supérieure chez l'homme normal et nettement inférieure chez la femme normale à la moitié de la graisse rétro-trochantérienne.

c - Utilisant ces données nous avons rangés nos malades dans l'une des 3 catégories suivantes : obésité androïde, intermédiaire ou globale et gynoïde. Sur 50 obèses nous avons trouvé 30 androïdes dont 26 hommes et 4 femmes, 13 obésités globales dont 9 hommes et 4 femmes et 7 obésités gynoïdes dont 1 homme et 6 femmes.

Il apparaît bien que l'obésité androïde est plus fréquente chez les hommes alors que l'obésité gynoïde est l'apanage, non exclusif, des femmes.

2 - Les aspects endocriniens de l'obésité :

On connaît le rôle que jouent les différentes hormones dans le métabolisme des graisses, la détermination expérimentale d'un foie gras chez l'animal à jeun par les extraits hypophysaires antérieurs, le rôle de l'adrénaline dans la lipocrinie adipeuse, l'action indispensable de l'insuline dans la liposynthèse. Mais que toutes ces hormones interviennent dans le métabolisme lipidique n'implique pas que leur rôle soit important dans la genèse de l'obésité. Aucune insuffisance gonadique, thyroïdienne ou hypophysaire ne conditionne une obésité pas plus que l'hyperinsulinisme. On rencontre des eunucoïdes comme des hyperfolliculiniques maigres ; l'amaigrissement n'est pas un symptôme obligé de l'hypopituitarisme le plus sévère et l'obésité du syndrome adi-

poso-génital ne résulte pas d'un dysfonctionnement hypophysaire mais de troubles hypothalamiques. Seul l'hypercorticisme présente avec l'obésité des rapports certains.

L'étude de nos malades nous a fourni des exemples d'hypercorticisme du type de la maladie de Cushing jusqu'à la simple élévation des stéroïdes urinaires en passant par l'hypercorticisme de l'adolescence.

a - Nous avons observé une maladie de Cushing chez un homme de 28 ans, CHO... René, venu consulter pour une obésité et qui présentait outre une asthénie fort nette à l'interrogatoire, une obésité facio-tronculaire avec un poids excédant de 26% le poids théorique idéal, une hypertrichose, une hypertension artérielle à 17/11, des vergetures pourpres, une ostéoporose et des troubles psychiques de type dépressif. Le taux des 17-cétostéroïdes était à 16,1 mg par 24 heures, celui des 17-hydroxystéroïdes à 35,1 mg par 24 heures avec une nette freination par le Décadron. La glycémie était à 1,50 g °/° en moyenne, l'hyperglycémie provoquée par voie orale de type paradiabétique et le coefficient d'assimilation glucidique à $1,10 \cdot 10^{-2}$.

b - Quatre sujets présentaient un état cushingoïde groupant certains éléments de la maladie avec obésité de type androïde, vergetures, hypertrichose, rougeur de la face, hypertension. Ils ne présentaient pas d'asthénie. Ces syndromes n'ont pas le caractère évolutif grave du Cushing. L'élimination stéroïdique était augmentée chez tous ces sujets et nettement dissociée en faveur des 17-cétostéroïdes chez les deux femmes de ce groupe.

Deux de ces 4 sujets présentaient des troubles du métabolisme hydrocarboné.

c - Nous avons rencontré deux cas d'hypercorticisme transitoire de l'adolescence.

- Obs. NIC... Arlette, âgée de 14 ans ; vue en juillet pour une obésité. Poids 95 kg; taille 1,72 m. excès pondéral de 40%. Obésité de type facio-tronculaire avec hypertrichose, vergetures pourpres ; T.A. 13-9. Le taux des 17-cétostéroïdes est à 10mg par 24 heures, celui des 17-hydroxystéroïdes à 13,1 mg par 24 heures. Glycémie à jeun à 0,98 g°/∞ ; le coefficient d'assimilation glucidique est à $1,22 \cdot 10^{-2}$. Trois mois plus tard le poids est tombé à 84 kgs, les vergetures ont en partie disparu et ont blanchi. Le coefficient d'assimilation glucidique est à $1,8 \cdot 10^{-2}$. Le taux des stéroïdes urinaires a peu changé (I7 céto-stéroïdes à 11,9 mg par 24 heures, I7-hydroxystéroïdes à 10,1 mg par 24 heures).

- Obs. JEG... Jacques : 20 ans. Malade vu en Janvier pour obésité. Poids 97 kg, excès pondéral de 26% par rapport au poids idéal. Obésité facio-tronculaire avec vergetures pourpres ; T.A. labile atteignant 18-10 ; le taux des 17-cétostéroïdes est à 18,3 mg par 24 heures, celui des 17-hydroxystéroïdes à 9 mg par 24 heures. Glycémie à jeun à 0,92 g°/∞. Le coefficient d'assimilation glucidique est à $1,4 \cdot 10^{-2}$ donc nettement para-diabétique compte tenu de l'âge. En août les signes d'hypercorticisme ont pratiquement disparu, le sujet a maigri, le coefficient d'assimilation glucidique s'est progressivement normalisé.

d - En dehors des obésités ci-dessus qui présentent un caractère endocrinien manifeste d'hypercorticisme, les obésités communes de l'adulte offrent souvent, dans leur variété androïde, une note endocrinienne. Les obésités androïdes font fréquemment la preuve d'un hypercorticisme biologique plus ou moins marqué avec augmentation du taux d'élimination des sté-

roïdes urinaires et souvent réponse excessive à l'A.C.T.H. Il existe volontiers chez la femme un certain degré d'hypertrichose. Dans les deux sexes on note souvent un diabète vrai ou des troubles latents de la glycorégulation objectivés par les épreuves dynamiques d'étude du métabolisme hydrocarboné. L'obésité a une localisation supérieure.

Nous avons rencontré, outre les 7 sujets précédents, 23 obèses appartenant à ce type et 60% des dosages de stéroïdes urinaires étaient élevés de façon globale ou dissociée.

e - Il restait enfin 13 sujets obèses que leur morphologie, leur répartition graisseuse uniforme ne prédominant dans aucune région du corps, ne pouvaient faire ranger ni parmi les androïdes, ni parmi les gynoïdes. Ces cas correspondent aux obésités intermédiaires de VAGUE. Ces sujets présentaient dans une proportion de 33% des cas une élimination augmentée des stéroïdes urinaires, sans autre signe clinique pouvant faire évoquer un hypercorticisme.

3 - Les aspects des troubles métaboliques hydrocarbonés :

Les troubles du métabolisme hydrocarboné qui surviennent chez les obèses ne se distinguent entre eux que par le degré de leur intensité.

a - Les états diabétiques :

Si un diabète de type II peut à tout moment survenir chez un obèse à tout âge, le diabète des obèses n'en revêt pas moins le plus souvent l'allure d'un diabète de type I sans dénutrition.

La date d'apparition de ces diabètes est difficile à préciser. Ils ont été découverts lors de l'examen

systématique des sujets venus consulter pour obésité. Deux malades ont toutefois signalé à l'interrogatoire une polyurie et une polydipsie. Un autre a fait état d'une glycosurie transitoire constatée 2 mois auparavant au cours d'un épisode infectieux. Ailleurs c'est à l'occasion d'une complication que le diabète est découvert mais nous n'en avons pas retrouvée dans cette étude. Il s'agissait uniquement de sujets inquiets de leur obésité et de sujets adressés pour leur obésité par les corps de troupes pour décision sur l'aptitude à servir.

D'une façon générale ces diabètes sont pauvres en signes cliniques. Polyurie et polydipsie ne sont jamais très marquées. La polyphagie est difficile à apprécier chez ces malades pour la plupart gros mangeurs depuis toujours. L'hypertension artérielle est modérée en général et pas notablement plus fréquente que chez les sujets indemnes de troubles glycorégulateurs. L'examen clinique montre assez souvent une hépatomégalie modérée de surcharge. On retrouve parfois des stigmates d'artériosclérose à l'examen du fond d'oeil. L'affection n'entraîne pas d'amaigrissement sensible sauf parfois aux tous premiers temps de son installation ; JOSLIN rapporte des cas de diabète de l'obèse déclarés à la suite d'une cure volontaire et mal conduite de l'obésité, ceci particulièrement chez des femmes tardivement soucieuses de leur ligne. Les hommes éprouvent très précocement une baisse de leur puissance sexuelle mais ne s'en soucient guère et paraissent même parfois étonnés quand on les amène à le reconnaître.

La glycémie est modérément élevée ; la moyenne des chiffres de nos 11 malades était de $1,40 \text{ g } ^\circ/\infty$. La glycosurie est variable, parfois à l'état de traces, atteignant ailleurs plusieurs dizaines de grammes par jour.

Souvent, elle ne s'exteriorise qu'à l'occasion de poussées lors d'épisodes infectieux, d'excès alimentaires.

Six de nos malades présentaient une glycosurie intermittente, cinq avaient une glycosurie permanente. Nous n'avons jamais noté d'acétonurie ni de baisse de la réserve alcaline, sauf dans un cas, lors d'un épisode infectieux. La cholestérolémie est dans l'ensemble élevée mais sans rapport avec le diabète ; de même l'uricémie est souvent à la limite supérieure de la normale mais pas de façon notablement plus fréquentes que chez les obèses non diabétiques. Le test d'Himsworth a été pratiqué 3 fois ; la courbe était plate 1 fois et 2 fois du type insulino-insensible. Le taux de l'azotémie est souvent limite.

Le diabète de l'obèse apparaît ainsi dans le cadre d'un ensemble de troubles métaboliques où le diabète n'est qu'un élément auquel il faut bien se garder de rattacher tous les signes et les incidents que peuvent présenter ces malades.

b - Les états paradiabétiques :

RAMBERT définit les états "prédiabétiques" ou "paradiabétiques" comme la période de la maladie diabétique où les troubles de la régulation glycémique sont latents et ne peuvent être mis en évidence que par des épreuves dynamiques.

Parmi les 50 obèses examinés, 21 présentaient des épreuves dynamiques témoignant d'un état paradiabétique.

Le paradiabète ne s'accompagne d'aucun signe clinique. Parfois cependant on constate une des complications dégénératives du diabète, complication cutanée, oculaire, cardiaque, nerveuse ou sexuelle. Trois de nos malades présentaient au fond d'oeil quelques reflets artériels ou signes du croisement mais nous n'avons pas rencontré toutefois de complications réelles. Il n'y a pas de glycosurie. La glycémie à jeun est normale ou sub-normale ; la moyenne des glycémies

chez ces sujets était de $1,02 \text{ g}^{\circ}/\infty$. Ces états paradiabétiques ont été reconnus par l'exploration dynamique systématique de leur métabolisme glucidique. C'est dire l'intérêt d'un test dynamique simple, tel que l'unique dosage de la glycémie à la 2^e heure au cours d'un test d'hyperglycémie provoquée orale, permettant le dépistage de masse des états paradiabétiques non seulement chez les obèses mais chez tous les sujets suspects de maladie diabétique.

Il arrive dans certains cas que l'hypoglycémie soit la seule manifestation du trouble métabolique hydrocarboné chez l'obèse. Assez précocément, 1 à 2 heures après les repas, apparaissent des malaises avec bouffées de chaleur, crampes d'estomac, faim, parfois état syncopal. Le tout est calmé par l'ingestion de sucreries, de pâtisseries qui conditionnent évidemment l'échec du régime, la permanence de l'obésité et l'épuisement pancréatique progressif. Trois de nos malades se présentaient comme hypoglycémiques. Deux d'entre eux avaient une hypoglycémie sans traduction clinique mais qui apparaissait nettement à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ; le coefficient d'assimilation glucidique était élevé chez l'un d'eux à $3,45 \cdot 10^{-2}$; le second avait un coefficient à $1,62 \cdot 10^{-2}$ mais à la 2^e heure du test d'hyperglycémie par voie orale la glycémie était encore à $0,54 \text{ g}^{\circ}/\infty$; six mois plus tard ce sujet avait une épreuve d'hyperglycémie orale de type franchement diabétique et présentait une glycosurie. Quant au 3^e sujet venu consulter pour son obésité il décrivait en outre des malaises hypoglycémiques survenant depuis 6 mois et dit, ce qui fut vérifié, que parfois il avait du sucre dans les urines. La glycémie à jeun fut trouvée à $0,83 \text{ g}^{\circ}/\infty$; l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale était de type franchement hypoglycémique et le coefficient d'assimilation glucidique à $2,5 \cdot 10^{-2}$. Ces faits semblent traduire un hyperinsulinisme réactionnel à une hyperglycémie immédiate et brutale, témoignant probablement d'un début de déché-

ance fonctionnelle pancréatique et s'inscrivent à ce titre, dans les états paradiabétiques ainsi que l'ont montré BOULIN et CHIMENES.

La nature des techniques employées jusqu'alors ne permet d'envisager le dépistage des états paradiabétiques que dans des groupes déterminés. Nous les avons appliquées ici à l'étude du métabolisme hydrocarboné des obèses ; elles doivent être mises en oeuvre également chez tous les sujets ayant des antécédents de diabète ; chez les femmes ayant eu de gros enfants, des enfants mort-nés ou une glycosurie gravidique ; dans les glycosuries rénales ; les hypoglycémies et les endocrinopathies par hyperfonctionnement hypophysaire ou cortico-surrénal.

c - Le diabète potentiel :

Il existe enfin des cas où la nature, l'importance et l'ancienneté de la surcharge pondérale, les antécédents héréditaires font évoquer la possibilité d'un trouble du métabolisme hydrocarboné et où, pourtant, les épreuves pratiquées restent normales.

Nous avons ainsi observé 4 sujets dont 2 présentaient une obésité globale, 1 de type androïde et 1 de type gynoïde. Tous avaient une hérédité diabétique et leur obésité était assez ancienne et forte pour penser que 2 ou 3 d'entre eux au moins auraient des épreuves perturbées.

Or les tests étaient normaux, ne montraient aucun trouble glyco-régulateur. Peut-être des épreuves plus sensibles, du type Cortisone-Glucose-Tolérance-Test de CONN ou test médrol-glucose de KELLY et WEST, auraient-elles extériorisé un trouble de la régulation glycémique.

Ainsi, à la mesure du perfectionnement des techniques, les limites de l'état paradiabétique reculent-

elles. Les antécédents apparaissent jusqu'alors comme la valeur la plus sûre dans la détection des troubles du métabolisme hydrocarboné.

" Le stade prédiabétique, écrit J.W. CONN, doit être défini en termes de deux époques en fonction des manifestations objectives ; chaque découverte d'une nouvelle manifestation reportant plus en arrière le stade prédiabétique. En ce moment ce qui nous reporte le plus dans le stade prédiabétique est la remarquable corrélation entre la grosseur des nouveau-nés et la très grande fréquence de futurs diabètes chez les mères de ces enfants".

4 - Essai de synthèse :

Où l'on envisagera les obésités dans leurs rapports avec les aspects endocriniens et avec les troubles du métabolisme hydrocarboné.

a - Les aspects endocriniens et les différents types d'obésité :

Nous avons pratiqué les dosages de stéroïdes urinaires non seulement chez les sujets où un hypercorticisme pouvait cliniquement être soupçonné mais encore dans les 3 catégories d'obésité androïde, intermédiaire et gynoïde.

Les obèses de type androïde présentaient une élévation du taux des métabolites urinaires des stéroïdes surréniaux dans une proportion de 75% des cas (12 sur 16 dosages) ; les obèses de type intermédiaire dans 33% des cas (2 sur 6 dosages) et chez 43% (3 sur 7 dosages) des obèses appartenant au morphotype gynoïde. Il apparaît ainsi que l'élimination des stéroïdes urinaires est plus souvent augmentée chez les obèses à forte différenciation masculine. Ces taux d'élimination ne sont toutefois pas très au-dessus des valeurs normales.

Le déterminisme de l'obésité associe à un dysfonctionnement nerveux hypothalamique la prédominance de l'anabolisme sur le catabolisme. Ainsi sont définies les obésités gynoïdes. D'autre part, les données de la clinique et de l'expérimentation mettent sur le compte de l'hyperactivité surrénale, ou même hypophyso-surrénale, la différenciation androïde de l'obésité.

" L'obésité androïde apparaît comme la conjugaison d'un déséquilibre nerveux entre l'anabolisme et le catabolisme, qui caractérise seul l'obésité gynoïde et d'une forte activité hypophyso-surréno-interstitielle, dont le degré lui confère ses caractères propres".

Ainsi écrit VAGUE qui ajoute :

" L'hypercrinie des surrénales, et peut être à son origine de l'hypophyse basophile, ou la réceptivité tissulaire aux androgènes, aux corticoïdes, à la désoxy-corticostérone et à l'adrénaline sont d'autant plus élevées que l'obésité est plus androïde ".

La note endocrinienne de l'obésité, qu'elle relève d'un hyperfonctionnement absolu des endocrines ou qu'elle soit le témoin d'un syndrome pseudo endocrinien par augmentation de la sensibilité tissulaire aux hormones, appartient le plus souvent à l'obésité androïde.

b - Comment l'obésité conduit-elle au diabète ?

Après avoir constaté l'incidence de l'obésité sur la fréquence du diabète, les auteurs se sont attachés à interpréter le mécanisme de l'évolution diabétogène de l'obésité.

Les études expérimentales chez le rat en particulier, faites par STETTEN, BOXER, FELLER, STRISOWER et CHAIKOF, utilisant l'hydrogène ou le car-

bone marqués, ont permis de connaître la destinée du glucose dans l'organisme. La plus grande partie, 67%, est directement co-burée dans le cycle de Krebs ; 30% sont stockés à l'état de lipides et 3% sous forme de glycogène. On connaît d'autre part l'intervention nécessaire de l'insuline dans la phosphorylation du glucose et la liposynthèse.

Partant de ces données diverses théories se sont fait jour soit sur la base d'une non-utilisation du glucose, soit expliquant une demande exagérée d'insuline avec épuisement pancréatique secondaire.

- SHERLOCK, BEARN et BILLINGS pensent que l'obésité conduit au diabète par défaut de glycogénèse hépatique. Ils ont constaté, par cathétérisme des veines sus-hépatiques chez l'homme, que le taux d'excrétion du glucose par le foie est le même chez l'homme normal et chez le diabétique ; d'autre part l'injection intraveineuse d'insuline fait baisser la glycémie sus-hépatique tant chez l'individu normal que chez le sujet atteint de diabète type II ; le foie maintient l'homéostasie en déversant du sucre quand la glycémie s'abaisse trop. Chez l'individu atteint de diabète de type I, l'injection intraveineuse d'insuline ne fait plus baisser la glycémie sus-hépatique, autrement dit la glycogénèse hépatique ne se fait plus. Les auteurs rattachent l'intensité de ce trouble à l'importance de la stéatose.

Une première objection s'impose, à savoir que la glycogénèse hépatique n'intéresse que 3% des apports glucidiques. D'autre part, la stéatose hépatique pour être constante n'en est pas moins très labile et régresse très vite avec l'obésité alors même que le diabète persiste. Enfin cette stéatose intéresse beaucoup d'obèses qui ne sont pas diabétiques pour autant.

- LAWRENCE après la description du diabète lipo-atrophique émit l'hypothèse que l'obèse deviendrait diabétique pour ne plus pouvoir stocker de glucides sous forme de lipides. La malade de son observation princeps était pratiquement dépourvue de tissu adipeux. Sa lipémie était forte et variait parallèlement au diabète, un mauvais contrôle du diabète s'accompagnant d'une augmentation de la lipémie et inversement. Le pancréas fut trouvé normal à l'autopsie de même que les taux de glycogène hépatique et musculaire. Les énormes doses d'insuline nécessaires favorisaient la combustion des glucides et la glycogénèse et désencombraient la lipogénèse permettant ainsi d'abaisser la lipémie et la glycémie. La lipogénèse était normale ainsi que le montrait l'hyperlipémie avec régime glucidique ; l'acétonurie de jeûne prouvait que la lipolyse se faisait aussi normalement.

En fait cette malade était simplement incapable de mettre en réserve des glucides sous forme de tissu adipeux,

LAWRENCE envisagea alors le diabète type I comme un diabète par encombrement adipeux, certains obèses devenant diabétiques pour avoir trop stocké de graisses et ne plus pouvoir en stocker.

Au stade extra-pancréatique DARNAUD ajoute un stade pancréatique, l'hyperglycémie ainsi produite épuisant à la longue la fonction insulino-sécrétoire du pancréas.

L'observation clinique n'apporte en fait guère d'éléments à ces conceptions. Si la fréquence du diabète est en relation avec l'importance de la surcharge pondérale, tous les diabètes ne surviennent pas pour autant chez les plus gros obèses. Et rien ne prouve qu'il existe une limite à la capacité lipopexique des obèses.

- AUBERTIN, pour sa part, conçoit le problème plus simplement. Les travaux de LUKENS et DOHAN ont montré qu'une perfusion prolongée de glucose chez l'animal entraîne un diabète d'abord curable puis définitif.

Sur ces bases AUBERTIN fonde ses convictions, faisant la part des facteurs génétiques.

" La surcharge glycémique anormale par suralimentation, périodiquement renouvelée après chaque repas, finit par épuiser les pancréas génétiquement les moins puissants. Ce n'est pas parce qu'ils sont obèses que les malades qui sont ainsi porteurs de ces pancréas deviennent diabétiques. C'est dans la grande majorité des cas parce qu'ils mangent trop qu'ils sont à la fois obèses et diabétiques. C'est aussi pour une grande part parce qu'ils mangent trop qu'ils sont souvent hypertendus, hypercholestérolémiques, hyperlipémiques, hyperuricémiques et athéroscléreux".

A priori, cette conception repose sur des bases expérimentales que l'on ne rencontre guère en clinique. Les statistiques de JOSLIN montrent que la consommation de glucides n'a pas d'incidence sur l'évolution diabétogène, à l'inverse de la consommation de lipides. L'énorme puissance sécrétoire du pancréas endocrine ne semble guère pouvoir être troublée par une ingestion alimentaire excessive.

Pourquoi rencontre-t-on alors des diabétiques obèses sans aucun antécédent familial de diabète et pourquoi certains obèses avec ces antécédents ne sont-ils pas diabétiques ?

- VAGUE a proposé une pathogénie de l'obésité diabétogène qui relie toutes ces données entre elles en une synthèse, critiquable à certains égards, mais qui semble serrer au plus près la réalité des faits.

Etudiant les obésités sous leur angle physiologique il a été conduit à les classer selon des critères anthropométriques en deux groupes androïde et agynoïde reliés entre eux par les cas intermédiaires.

" L'obésité hyposthénique, hypométabolique, hypoémique, hyperhydropexique, cellulitique, grevée d'incidents de la circulation de retour et d'hyperplasie lymphoïde, indemne d'artériosclérose, de diabète tardif et de goutte, prédominant sur la moitié inférieure du corps, plus fréquente chez la femme est l'obésité gynoïde".

L'autre, à caractères inverses est l'obésité androïde.

Or, l'hyperfonctionnement surrénalien ou du couple hypophyso-surrénalien est d'autant plus marquée que l'obésité est plus androïde. Les hormones cortico-surréaliennes sont nécessaires à l'action mobilisatrice de l'hypophyse sur la graisse du tissu adipeux et leur action lipocatabolique s'oppose à l'action anabolisante protéique, lipidique et glycogénique de l'insuline. Ces hormones, d'autre part, accroissent la faim, la capacité digestive et l'absorption intestinale. Donc, si la sécrétion d'insuline croît autant que celle des hormones du groupe hypophyso-surrénalien le courant anabolique suit les dépenses énergétiques. Si la sécrétion d'insuline augmente davantage, la lipogénèse prédomine sur l'action lipolytique et lipocatabolitique et l'obésité androïde est constituée. Nous sommes alors en présence d'un système où l'hypercrinie hypophyso-surrénalienne s'oppose à l'action anabolisante de l'insuline et en exige quand même une énorme sécrétion pour assurer les synthèses. Il s'ensuit un épuisement pancréatique qui conduit au diabète.

Le diabète hypophysaire de YOUNG est le schéma du diabète de l'obèse androïde. Le pancréas montre dans un premier temps une augmentation des cellules et de la sécrétion d'insuline et secondairement

une dégénérescence des cellules avec tarissement de leur sécrétion et prolifération des cellules dont le glucagon vient ajouter ses effets au diabète ainsi constitué.

L'obésité androïde ne conduisant pas forcément au diabète, VAGUE pense que la prédisposition génétique à tous les âges n'est pas douteuse et que les pancréas épuisés étaient à l'origine les plus fragiles. D'autre part, il estime que l'obésité gynoïde, obésité hypométabolique, ne conduit pas au diabète même si les cellules β sont héréditairement fragiles. Cette théorie rattache donc à la suractivité du couple hypophyso-surrénalien les caractères anatomiques et métaboliques de l'obésité androïde qui conduit, et conduit seule, au diabète.

Il manque sans doute à cette hypothèse que soient confirmés par des procédés physico-chimiques applicables à l'homme la mobilisation et le renouvellement accélérés du tissu adipeux. Peut être faudrait-il aussi réviser certains critères car il n'apparaît pas à la lumière des statistiques, de celles de LEDERER en particulier, que l'obésité gynoïde soit tout à fait exempte de diabète.

- c - L'étude des 50 cas d'obésité que nous rapportons ici montre que 77% des obèses androïdes avaient un trouble du métabolisme hydrocarboné, de même que 38% des sujets présentant une obésité de type intermédiaire. Parmi les 30 obèses androïdes nous avons trouvé 8 diabètes (27%) et 15 états paradiabétiques (50%). Chez les 13 obèses de type intermédiaire nous notions 2 diabètes (15%) et 3 états paradiabétiques (23%). Parallèlement, nous avons vu que l'élimination des stéroïdes urinaires était plus forte chez les androïdes.

VAGUE donne, pour les cinq catégories d'obésité, hyperandroïde, androïde, intermédiaire, gynoïde et hypergynoïde les pourcentages suivants de diabète ;

chez l'homme 60, 33, 4, 0, 0 et chez la femme 35, 25, 7, 2, 1. Il utilise le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Nos pourcentages seraient peut-être tempérés dans une statistique plus importante et groupant une clientèle mixte et non à prédominance masculine. Ils sont en partie dus à ce que nous avons utilisé le test d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, plus sensible que le test oral.

Peut être les critères du test veineux sont-ils trop larges et AZERAD donne pour les diabétiques une valeur du coefficient d'assimilation glucidique inférieur à $0,80.10^{-2}$; ce critère réduirait sensiblement le nombre de nos sujets présentant un trouble du métabolisme hydrocarboné à l'exploration dynamique, du moins des états paradiabétiques.

Enfin parmi nos 7 obèses gynoïdes nous avons trouvé 4 femmes présentant un trouble de la glyco-régulation dont 1 diabète authentique avec glycosurie et 3 états paradiabétiques. Sur un petit nombre ceci peut être une simple coïncidence. Si beaucoup de femmes ont une obésité androïde, il n'en reste pas moins que l'obésité gynoïde s'observe le plus souvent chez les femmes.

Les statistiques de LEDERER portant sur 637 diabétiques adultes atteints de diabète sans dénutrition montrent que 43% des hommes étaient obèses contre 74% des femmes. Il n'apparaît donc pas que le diabète soit l'apanage exclusif de l'obésité androïde, ce que disent d'ailleurs discrètement les chiffres de VAGUE rapportés plus haut.

Il faut aller au delà du diabète stéroïdien et rechercher dans les qualités génétiques des malades la véritable cause des troubles glyco-régulateurs dont l'hypercorticisme ou l'augmentation de la réceptivité tissulaire aux hormones ne seraient que les plus fréquents des facteurs aggravants.

CONSIDERATIONS EVOLUTIVES

L'allure évolutive des diabètes de type I de l'adulte montre qu'à l'origine le trouble n'est pas pancréatique, mais qu'il s'agit d'abord d'un diabète fonctionnel. Ce n'est que secondairement que ces troubles retentissent sur un pancréas déjà fragile génétiquement.

Tous les auteurs s'accordent à considérer deux périodes dans l'évolution du diabète sucré et, comme l'écrit MAURIAC, "si tout finit bien au pancréas surmené, tout ne commence pas au pancréas".

Il existerait une première étape de diabète instable, passager, réversible, faite d'à-coups neuro-glandulaires, et qui ne serait pas spécifiquement pancréatique. Les hypoglycémies de l'obèse s'y inscrivent et un de nos malades présentait une alternance de phases hypoglycémiques avec symptomatologie typique, calmée par l'ingestion de glucides, et de périodes de glycosurie. La seconde étape serait pancréatique. C'est la période de diabète fixé. Ce diabète évolue vers le diabète de type II, diabète insulino-prive, diabète consommptif ou diabète métabolique de DARNAUD avec ses complications dégénératives.

Une observation de JUSTIN-BESANCON, M. LAMOTTE et S. LAMOTTE-BARILLON illustre cette évolution. Un sujet présenta un diabète évoluant en 3 phases : la première révélait les aspects d'un diabète diencéphalo-hypophysaire ; la seconde fut marquée par une guérison complète de la maladie ; dans une dernière étape

enfin évolua un diabète sévère conduisant à un coma irréversible.

Ce passage du diabète fonctionnel au diabète pancréatique se fait par étapes et il existe une phase intermédiaire, phase de virage, tantôt brève ailleurs durant quelques mois. Elle correspond à un équilibre biologique que peut favorablement influencer une thérapeutique judicieuse.

On connaît le rôle de la suractivité hypophyso-surrénalienne observée au cours de l'obésité androïde dans l'exagération des métabolismes. Sa conséquence en est un besoin accru d'insuline nécessaire aux synthèses glycogéniques et protido-lipidiques, besoin d'autant plus élevé que paradoxalement les corticoïdes surrénaux s'opposent à l'activité de l'insuline. Ainsi le pancréas est-il amené à un épuisement progressif.

VAGUE donne de cette évolution un schéma qui entre dans le cadre des conceptions généralement admises. L'évolution se fait sur un mode d'autant plus rapide que l'hérédité est plus grande, c'est-à-dire que le pancréas est génétiquement plus fragile ; que l'obésité est plus importante et plus ancienne ; qu'elle est plus androïde ; que le sujet est plus jeune et l'on connaît des cas de diabète infantile qui, à l'extrême, sont en tous points semblables au diabète gras.

Dans un premier stade il s'agit d'un hyperinsulinisme relatif. C'est le stade I où la glycémie est normale. L'hyperglycémie provoquée est basse et s'accompagne d'une forte hypoglycémie secondaire. La faim est grande, l'appétit solide et ceci d'autant plus qu'à l'hypoglycémie s'ajoute l'accentuation de l'appétit et de la capacité digestive qu'entraîne l'hypercorticisme. C'est la période de santé exubérante, de grande activité, de confiance en soi. L'hypercorticisme se traduit chez la femme par l'importance des vergetures pourprées, l'excès de poids néonatal.

Puis le malade entre dans la période d'hypo-insulinisme relatif après une phase d'instabilité glycémique, étape "des a-coups neuro-glandulaires" de MAURIAC.

A ce stade 2 la glycémie est normale ; la lipopexie reste la même ; l'hyperglycémie provoquée est élevée et n'est plus suivie d'hypoglycémie secondaire. Le poids augmente discrètement, il existe quelques signes d'artériosclérose.

Un temps encore et le diabète gras du stade 3 est constitué. La glycémie à jeun est élevée ; on note une glycosurie sinon permanente du moins post-prandiale. L'obèse s'arrête alors de grossir, n'utilise plus ses glucides et doit consommer ses graisses. L'apport alimentaire couvre la fuite de glucose. Cet hypoinsulinisme n'est encore que relatif et la cure d'amaigrissement peut ramener le malade au stade 2, voire au stade 1. Mais chaque reprise de poids s'accompagnera d'une recrudescence des troubles et d'un nouveau surmenage pancréatique.

Le malade se trouve alors dans la période intermédiaire, celle où les possibilités pancréatiques sont dépassées mais s'avèreront encore suffisantes si le sujet accepte de perdre son poids excédentaire, c'est-à-dire s'il accepte de rechercher un nouvel équilibre entre ses ressources et ses besoins insuliniques.

Faute de quoi, alors que la polyphagie persiste, l'amaigrissement spontané s'accentue et la vitalité disparaît. Le malade est entré dans la période du diabète métabolique de DARNAUD, stade 4 de VAGUE. C'est le diabète de type II, diabète consomptif, période de l'hypo- ou de l'aninsulinisme absolu. Les processus d'artériosclérose s'accélèrent, les complications apparaissent ou s'aggravent. Et le sujet, satisfait jusqu'alors de son embompoint, consulte.

La phase de virage est assez longue en général, mais parfois ne dure que quelques mois, accélérée par des causes favorisantes telles qu'un choc psychologique, un traumatisme, une infection.

Les constatations biologiques appuient ces considérations évolutives et le test d'Himsworth est, à cet égard, assez démonstratif. Chez le sujet normal les effets insuline et glucose se compensent et dans l'heure qui suit la glycémie ne se modifie pas de façon sensible. Chez les sujets présentant un diabète de type I, l'effet glucose prédomine, le test est dit "insulino-insensible", et tout se passe comme si l'on n'avait pas injecté d'insuline.

Au cours du diabète de type II au contraire, l'effet insuline est prédominant, la courbe glycémique tombe franchement dans la zone hypoglycémique, le test est dit "insulino-sensible" ; le diabète métabolique rejoint ici le diabète juvénile. Durant la phase de virage le test est du type "indifférent".

Toutes ces considérations ne peuvent qu'évoquer le diabète expérimental de YOUNG par injection d'extraits anté-hypophysaires. L'appétit augmente dans un premier temps tandis que s'installe un hyperanabolisme adipeux et que le bilan azoté est positif. Au niveau du pancréas on constate une augmentation du nombre des cellules β et de la sécrétion d'insuline. Dans un second temps l'hyperglycémie et la glycosurie s'installent et résistent à l'insuline tandis que les cellules β dégénèrent peu à peu, que leur sécrétion se tarit et que parallèlement augmente la sécrétion de glucagon par les cellules α . La tendance à la cétose est faible.

Si l'expérience est de courte durée tout rentre dans l'ordre sinon s'installe un diabète fixé secondairement évolutif. Les corticoïdes et l'A.C.T.H. entraînent de la même façon un diabète, mais diabète passager et précédé d'hyperphagie et d'obésité.

Les travaux de LOUBATIERES confirment ces données. Dans le diabète type I la sulfamido sensibilité est la règle et ne se retrouve pas dans le diabète type II. Or il est bien prouvé que ces corps n'agissent que dans la mesure où il existe un pancréas endocrine encore fonctionnel.

Enfin les études de BELL, de BORNSTEIN, de WRENSHALL, de LAWRENCE ont montré que dans le diabète type I le pancréas est riche en îlots de Langerhans avec cellules β fonctionnelles, l'insulinémie est notable. Dans le diabète type II ou métabolique, le pancréas endocrine est plus fonctionnel?

Le schéma évolutif du diabète de l'adulte obèse, tel que l'exposent VAGUE et DARNAUD repose ainsi sur d'indiscutables données expérimentales corroborées par les constatations humaines.

Nous n'avons pas eu l'occasion de suivre jusqu'au bout une telle évolution spontanée chez nos malades. Toutefois deux d'entre eux, faute d'un régime bien suivi sont passés l'un du stade 2 au stade 3 de VAGUE, l'autre d'une hypoglycémie à un diabète du type I.

Nous reprendrons ces données au chapitre des conditions thérapeutiques.

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

Les conceptions pathogéniques et évolutives du diabète de type I mettent en lumière les possibilités de stabilisation et de régression du processus diabétique par la cure de l'obésité. Cette notion est d'ailleurs ancienne et fut confirmée par BOULIN, LABBE et NEPVEUX en 1924 sur la base de leur test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. De plus, malgré l'insuffisance des données statistiques et bien souvent malgré le manque de recul, la prévention du diabète paraît possible au stade de prédiabète grâce à des mesures essentiellement diététiques.

Quelle que soit la théorie que l'on envisage on retrouve dans chacune deux notions bien établies. L'une d'épuisement pancréatique par surmenage, surmenage par exagération des anabolismes due à l'hyperactivité hypothyso-surrénale ou surmenage par surcharges glycémiques répétées. L'autre notion est celle de prédisposition héréditaire ; cette notion héréditaire est parfois difficile à retrouver, c'est pourquoi VAGUE pense qu'une prophylaxie ne sera réellement efficace que le jour où un livret médical fera état des antécédents jusqu'au troisième degré de parenté. Une troisième notion, celle de la précocité du traitement, découle de l'évolution des troubles glycorégulateurs.

Les succès thérapeutiques seront d'autant plus francs que l'on s'adressera à des sujets dont les troubles de la glyco-régulation seront moindres, autrement dit

à des sujets dont l'obésité sera moins forte et plus récente. Il est apparu d'autre part que tout se passe comme s'il existait un seuil de surcharge pondérale propre à chaque individu et à son degré d'atteinte pancréatique et en deçà duquel les troubles n'apparaissent pas. Pour n'être pas chiffrable aisément cette notion de seuil n'en a pas moins pour corollaire la nécessité d'un amaigrissement suffisant faute de quoi il n'est pas de rémission possible des troubles glycorégulateurs.

Le premier élément du traitement curatif du diabète de type I ou préventif au stade de diabète potentiel est donc la cure de l'obésité. Il n'est pas de cure d'embompoint possible sans régime restrictif. L'idéal est de ramener le poids légèrement au-dessous du poids théorique et de l'y maintenir.

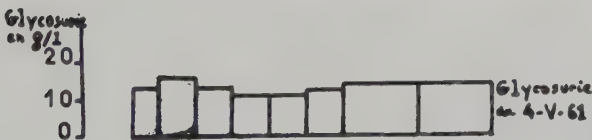
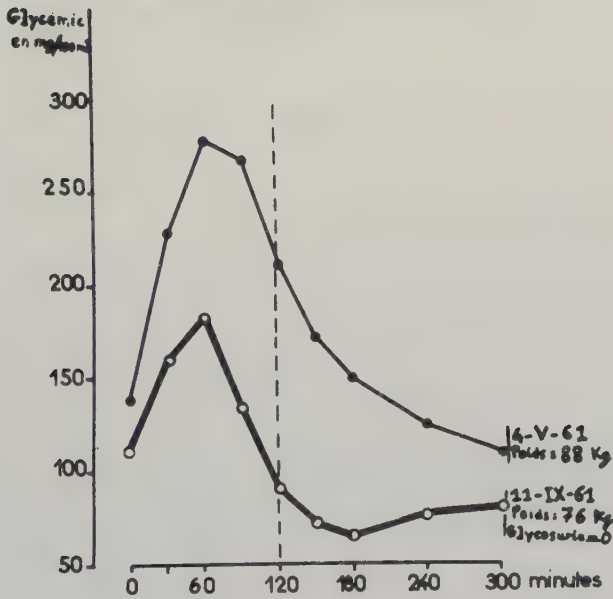
D'une façon générale ce régime restrictif devra apporter environ la moitié de la ration calorique minima soit 1000 à 1500 calories par jour environ. Il est possible soit de réduire la ration journalière soit de faire suivre à l'obèse certains jours de grande restriction à la manière en "zig-zag" de VON NOORDEN et AZERAD.

Le régime se doit d'agir sur la faim et la lipogénèse. Le rôle des glucides dans la lipogénèse ainsi que la notion de pouvoir dynamique spécifique rendent compte de la nocivité des glucides qui favorisent la lipogénèse, ont un pouvoir dynamique spécifique peu élevé et calment mal l'appétit.

Les protides, suppléant à la fonte musculaire due à la sous-alimentation, calmant mieux l'appétit, ont une action favorable et de toutes façons on ne saurait en

HOR...

Hyperglycémies provoquées par voie orale



Amélioration de la courbe d'hyperglycémie provoquée orale après amaigrissement.

fournir moins de 1 gramme par kilog de poids et par jour. Néanmoins on évitera les excès de protides en raison d'une stimulation possible de la corticosurrénale.

L'action des lipides est plus discutée et il semble que l'on puisse en donner suffisamment parce qu'ils n'influencent ni le taux de la glycémie, ni la sécrétion d'insuline et qu'ils calment bien la faim,

Le sel est à déconseiller moins en raison de la rétention hydrique qui préoccupe peu les obèses androïdes que parce qu'il augmente l'appétit.

De même restreindra-t-on les boissons qui ne seront autorisées qu'en dehors des repas et à l'exclusion des alcools.

Sur ces bases, de nombreux régimes ont été proposés ayant chacun leurs mérites propres et d'une façon générale seront interdits les aliments riches en glucides ainsi que ceux qui, sous un petit volume apportent de nombreuses calories (fruits secs, oléagineux). Seront autorisés en quantité modérée les fruits frais et les légumes verts cuits et libéralement donnés les aliments protidiques et condités végétales.

L'obèse sera aidé dans son effort par un reconditionnement des centres de la faim partant du fait qu'un gros mangeur mis au régime perd son appétit comme un maigre suralimenté le retrouve.

Des traitements adjuvants à base de modificateurs de l'appétit ou de substances de lest sans valeur nutritive seront de précieux appoints dans la cure de l'obésité.

On peut ainsi réaliser une véritable prophylaxie au stade du diabète potentiel . Le niveau du métabolisme reste à la hauteur des possibilités pancréatiques, l'épuisement de la glande est évité .

Ailleurs l'obèse est entré dans l'état paradiabétique; sa glycémie est subnormale mais les tests dynamiques sont visiblement perturbés . Le pancréas s'essouffle à fournir l'insuline nécessaire aux synthèses . La cure de l'obésité suffit à faire disparaître les troubles glycorégulateurs ; le sujet revient au stade 1 et s'y maintient autant qu'il a la volonté de ne pas reprendre de poids .

La cure de l'obésité reste l'élément essentiel du traitement du diabète gras confirmé, au stade 3 de VAGUE . Bien souvent elle suffit seule, lorsque le poids est ramené à la normale, à faire régresser voire même disparaître les troubles de la glycorégulation . La glycémie à jeun se normalise de même que s'estompent les anomalies des épreuves dynamiques . Parfois l'amélioration n'est que partielle, la glycémie à jeun restant un peu élevée et les courbes dynamiques dans la zone paradiabétique .

L'emploi des sulfonylurées permet souvent alors de réduire les dernières anomalies et de ramener le sujet au stade 1 ; ultérieurement ces produits pourront être supprimés . De même une action favorable peut résulter de leur emploi au cours des états diabétiques résistant à la cure de l'obésité .

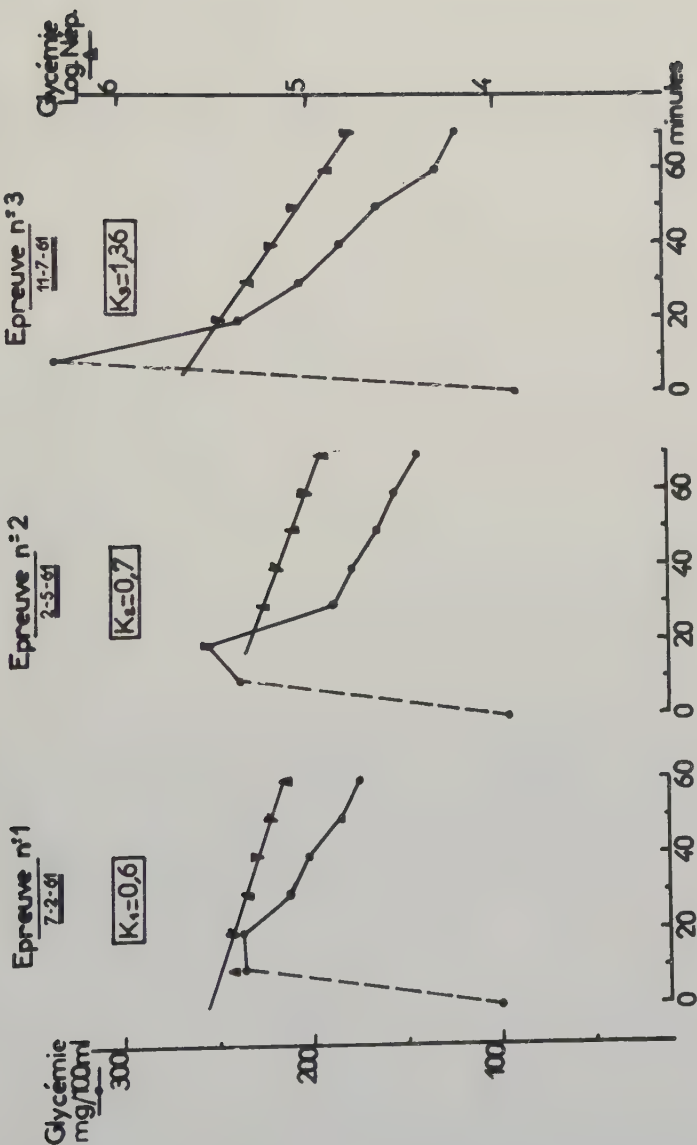
Parfois enfin, en dépit du régime et des sulfamides , la glycémie reste élevée et les épreuves dynamiques anormales .

Il faut, dans la mesure du possible, éviter de prescrire l'insuline qui accroît l'appétit et l'embompoint et donner la préférence à une nouvelle restriction du régime .

Mais, si le malade est trop fatigué, trop peu courageux, et a fortiori s'il existe une acétonurie, il

AUR...

$K_3 - K_1 = 0,76$



- AUR--- Pierre, 45 ans : Amélioration du coefficient d'assimilation glucidique avec l'amaigrissement.

serait excessif de refuser à ces malades le bénéfice de l'insulino-thérapie, à la condition formelle de chercher à les équilibrer avec le minimum de glucides et d'insuline compatibles avec la disparition de l'acétonurie et la réduction à quelques grammes de la glycosurie.

Au stade du diabète de type II la question de l'insulinothérapie ne se pose plus, elle représente l'élément essentiel du traitement.

L'obèse androïde bénéficiera d'un entraînement musculaire progressif, le repos ne lui est pas indispensable, il tolère souvent mal les amphétamines dextrogyres et les produits thyroïdiens ; les diurétiques mercuriels lui sont inutiles.

A l'opposé on évitera tout surmenage et les émotions à l'obèse gynoïde. Le régime carné sera plus large. Les cures courtes et répétées de diurétiques, les extraits thyroïdiens et les amphétamines parfaitement tolérés seront ici d'utiles adjuvants au régime restrictif.

Sur ces bases thérapeutiques et à l'aide des tests précédemment définis nous avons pu suivre 15 sujets sur les 50 examinés. Ces malades ont été revus de 4 à 10 mois après le premier examen.

Sept sujets étaient initialement diabétiques. Cinq furent traités par le régime seul avec ou sans adjuvants. Ces derniers perdirent plus de 50% de leur excès de poids et virent leurs troubles glycorégulateurs régresser 3 fois dans la zone paradiabétique et disparaître 2 fois. Les deux autres reçurent des sulfamides, l'un qui maigrit et vit se normaliser son cycle glycémique, l'autre qui ne maigrit point et resta diabétique. Nous avons pu suivre deux améliorations parallèles à la perte de poids au-delà d'un certain amaigrissement ; le coefficient d'assimilation glucidique d'un sujet passa de 0,6 à 0,7 puis $1,36 \cdot 10^{-2}$, l'autre de 0,8 à 1,08 et $1,5 \cdot 10^{-2}$ cependant que se normalisaient les glycémies.

Des six sujets paradiabétiques, cinq suivirent leur régime et maigrissent. Trois fois les troubles biologiques disparurent. Un sujet resta toujours paradiabétique. Le cinquième, malgré une importante perte de poids, devint quand même diabétique. L'un d'entre eux eut un coefficient qui, à mesure de l'amaigrissement passa de 0,8 à 1,30 puis 1,85. Le sixième paradiabétique, très grosse obèse gynoïde, délaissa vite le régime, reprit le peu de poids qu'elle avait perdu et y gagna un paradiabète plus accentué.

Deux sujets normaux enfin eurent des courbes comparatives. L'un maigrit et ses secondes courbes étaient normales ; l'autre ne maigrit point, ses courbes ultérieures devinrent du type paradiabétique mais il faut noter que les premières étaient déjà aux limites de la normale.

L'amélioration des troubles du métabolisme hydrocarboné est donc en relation évidente avec la perte de poids. Elle lui est, au-delà d'un certain degré d'amaigrissement, grossièrement proportionnelle. Il

n'est toutefois pas nécessaire d'exiger une régression complète de l'obésité pour voir disparaître le diabète.

DARNAUD a trouvé chez 472 malades traités par le régime seul et revus six mois plus tard, 401 courbes glycémiques qui ne dépassaient à aucun moment de la journée 1,20 g $\text{°}/\text{°}$; ces sujets n'étaient plus diabétiques.

Peut être, dans une certaine mesure, aurions-nous pu prévoir nos succès et nos échecs thérapeutiques en explorant selon les techniques de CONARD et BASTENIE, les réserves insuliniques du pancréas qui sont proportionnelles à la différence entre la valeur du coefficient d'assimilation glucidique tel qu'il est défini et la valeur de ce même coefficient après injection intraveineuse de Tolbutamide sodique.

Il nous est difficile de donner des pourcentages de résultats thérapeutiques sur le petit nombre de cas dont nous disposons ; néanmoins l'impression qui se dégage est toute en faveur de la nécessité d'une prophylaxie dont on sait combien elle serait efficace.

En France 600.000 individus sont victimes de leur obésité androïde actuelle ou ancienne ; 3 à 4 fois plus sont, par le fait de cet embompoint, candidats au diabète. Tous n'atteindront pas le stade de la glycosurie mais combien présenteront, à défaut de diabète, une des autres complications de l'obésité.

" Dans cette prophylaxie, écrit VAGUE, le médecin devra vaincre les préjugés, l'ignorance et la paresse : méconnaissance des prédispositions héréditaires, confusion de l'obésité avec la bonne santé, ignorance du rôle de l'habitude dans la régulation du poids. Un effort dans ce sens sera payant et pourra assurer une prophylaxie efficace du diabète".

CONCLUSIONS

Les rapports de l'obésité et du diabète ne sont plus à souligner. Depuis longtemps on a constaté la fréquence d'une obésité en cours ou ancienne chez les diabétiques adultes. Inversement, la fréquence des troubles du métabolisme hydrocarboné chez les obèses était connue bien avant qu'elle ne soit objectivée par les tests dynamiques d'étude du métabolisme hydrocarboné.

Ces techniques ont permis de mieux comprendre ces troubles et d'établir la notion d'état prédiabétique et de diabète potentiel ne pouvant être dépistés que par une étude dynamique de la régulation glycémique.

Nous avons tenté de mettre en évidence de tels troubles chez 50 sujets venus consulter pour leur obésité. Nous avons recherché les facteurs étiologiques, le morphotype de leur obésité et sa composante endocrinienne. C'est ainsi que, en utilisant les tests d'hyperglycémie provoquée par voie orale et par voie veineuse, nous avons mis en évidence 11 états diabétiques et 21 états paradiabétiques.

Parmi les données étiologiques que nous avons retrouvées le plus fréquemment l'hérédité diabétique, sur laquelle tous les auteurs insistent, se révèle comme la valeur la plus sûre dans la détection des troubles du métabolisme hydrocarboné. L'apparition et la gravité de

ces troubles sont en étroite relation avec l'ancienneté de l'obésité et l'importance de la surcharge pondérale. Les obèses appartenant au morphotype androïde fournissent le plus fort pourcentage de troubles de la glyco-régulation, et l'on trouve chez eux une élévation plus fréquente qu'ailleurs des métabolites urinaires des stéroïdes surréniaux. Enfin les obèses de sexe masculin paient un tribut sensiblement plus lourd que les obèses de sexe féminin à la maladie diabétique.

Quelle que soit la physio-pathologie des troubles, l'évolution du diabète type I se fait, à défaut d'un traitement judicieux, par le jeu de l'épuisement pancréatique progressif, vers le diabète de type II, insulino-prive ou métabolique, qui rejoint dans ses caractères le diabète juvénile. C'est dire l'intérêt d'un dépistage et d'un traitement précoces des troubles de la glyco-régulation chez les obèses.

La cure de l'obésité est l'élément essentiel du traitement et parallèlement à la régression du poids on assiste dans la majorité des cas à une normalisation ou à une amélioration des courbes d'hyperglycémie provoquée. Les améliorations insuffisantes ainsi que les échecs bénéficieront souvent des sulfamides hypoglycémisants associés à la poursuite de la cure de l'obésité.

Vu, le Président de Thèse : Vu le Doyen de la Faculté :

M. M. DEROT

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABOU R., LESTRADET H. et AZERAD E. -
Intérêt clinique de l'épreuve d'hyperglycémie
provoquée par voie veineuse -
(Presse Med. 63-17-5 Mars 1955)
- 2 - AUBERTIN E. -
Diabète et Obésité
(Gaz. d. Hôp. n°3-31 janvier 1958)
- 3 - AZERAD E. -
Obésité et Diabète (Vie Med. Oct. 1957)
- 4 - AZERAD E. et BERTHAUX P. -
De l'Obésité, maladie grave méconnue -
(Sem. Hôp. Paris, 3, 10 janvier 1951)
- 5 - BASTENIE P.A. et CONARD V. -
Essai d'interprétation des épreuves d'hyper-
glycémie provoquée -
(Rev. Franç. d' Etudes Clin. et Biol. 1957,
II/3).
- 6 - BAYLON H., BAGROS Ph., COUMEL Ph., MOULIAS R.
Les épreuves dynamiques d'exploration du méta-
bolisme hydrocarboné. Leur application au dé-
pistage et au traitement du diabète .
(A paraître in "Foie, Rein, Nutrition")

7 - BOULIN R. -

Les troubles de la glycorégulation dans l'obésité.

(Thèse Paris 1924 et leçon inaugurale in Presse Med. 1954, 62, 559)

8 - BOULIN R. -

L'obésité

(Traité de Médecine, Masson éd., Paris 1949, T. IX).

9 - BOULIN R. et CHIMENES H. -

La prophylaxie clinique et biologique du diabète sucré

(Sem. Hôp. Paris, 4-12 aout 1958)

10 - CONN J.W. et ANN ARBOR -

The prediabetic state in man-

(Diabetes 7, n° 5, sept-oct. 1958)

11 - CONARD V., FRANCKSON J.R.M. et BASTENIE P.A.

Intérêt d'une mesure clinique de l'assimilation glucidique

(Sem. Hôp. Paris, 48-49, 26-30 juil. 1953)

12 - CONARD V., FRANCKSON J.R.M., BASTENIE P.A.
KESTENS J. et KOVACS L. -

Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un "coefficient d'assimilation glucidique".

(Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie - Vol. XCIII, fasc. 3-4, 1^{er} avril 1953)

13 - DARNAUD Ch. -

Le diabète par encombrement adipeux -
(Sem. Méd., 30 Mars 1953, n° 21).

14 - DARNAUD Ch. et DENARD Y. -

Qu'est-ce que le diabète métabolique ?
(Sem. Méd. n° 25, 8 Nov. 1961)

- 15 - DARNAUD Ch., DENARD Y. et MOREAU G. -
Le diabète par encombrement adipeux
(Rev. Intern. d'Hépatologie, 1953, 3).

- 16 - DARNAUD Ch., DENARD Y., MOREAU G., VOISIN R. et PECH P. -
Application du test insulino-glucose d'Himsworth à la physiologie pathologique et à la thérapeutique du diabète sucré.
(Presse Med., 1956, 64, 58, 28 juillet 1956)

- 17 - DARNAUD Ch., FERRET P., DENARD Y. et MOREAU G. -
Diabète gras et encombrement adipeux
(Sem. Hôp. Paris, 19, 14 Mars 1954)

- 18 - DARNAUD Ch., PERRET P., DENARD Y., MOREAU G. et VEREZ P. -
L'état fonctionnel et histologique du foie au cours du diabète par encombrement adipeux -
(Arch. app. digestif, 1953, 42).

- 19 - DECOURT J. -
L'obésité
(Sem. Hôp. Paris , 8, 6 février 1957)

- 20 - DECOURT J. -
Les obésités vues par l'endocrinologiste
(R. M. F. Mai 1958)

- 21 - DECOURT J. -
Fol. Clin. Intern. 1958, 8, 379, 1959, 930

- 22 - DECOURT J. -
Les frontières de la maladie de Cushing
(Le Progrès Med., 1961, 5)

- 23 - DECOURT J. -
Bull. Acad. Med. 1958, 122, 772

- 24 - DECOURT J., JAYLE M.F. et PERIN M. -
Détermination des diverses catégories
de stéroïdes urinaires dans 63 cas
d'obésité
(Ann. Endocr. , 1954, T.I5).
- 25 - DENARD Y. -
Recherche de l'hypercorticisme dans
le diabète commun
(Le Diabète, Sept-Oct. 1957, n° 5)
- 26 - DEROT M. -
Alimentation et diététique -
(Rev. du Praticien, XI, 10, 1° avril 61)
- 27 - DEROT M. et RATHERY M. -
Le diabète sucré et son traitement ac-
tuel -
(Gaz. Med. de F., 26 mars 1957)
- 28 - DOUMIC J.M. et MICHARD J.P. -
Les adjuvants du régime alimentaire
dans le traitement des obésités
(R.M.F. , Juin 1958)
- 29 - DUNCAN G.G., M.D. -
Diseases of metabolism -
(Fourth ed., W.B. Saunders Company,
Philadelphia and London).
- 30 - FAJANS S.S. et CONN J.W. -
Prédiabetic conditions and early détection
of diabetes
(IVè congrès de la Féd. Intern. du Diabète
Genève, 10-14 juillet 1961)
- 31 - GILBERT-DREYFUS -
Le régime alimentaire des obèses
(Sem. Hôp. Paris, 5, octobre 1957, p.
et B. 1771, B/671)

32 - GUINET P. -

Pathogénie , Etiologie, Etude clinique de l'obésité

(Rev. Lyon de Méd. , Nov. 1957)

33 - JACKSON W.P.V.-

Diagnose of prediabetes -

(IV^e congrès de la Féd. Intern. de diabète, Genève, 10-14 juillet 1961)

34 - JOSLIN E.P. , ROOT H.F., WHITE P. et MARBLE A.

The treatment of diabetes mellitus (1 vol., 798 p., 1959, 10 th. ed., Lea and Febiger, Philadelphia).

35 - JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S.-

Que représente le poids des malades ?

(R.M.F., oct. 1957).

36 - JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S.-

(La Presse Med., 6 juillet 1949, 44, 627)

37 - KALLAL Z. -

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'injection intraveineuse de sulfamides chez l'homme

(Thèse Paris 1961)

38 - LABBE M., LABBE H., NEPVEUX F.

(C.R. Soc. Biol., 85, 397-399-23 juillet 1921)

39 - LAWRENCE D.R.-

(Lancet, 20, 724, 1946)

40 - LAWRENCE D.R. -

Human and experimental diabetes

(Blackwell scientific. publications, Oxford, 1954, 304-308)

41 - LEDERER J.- Diabète et obésité (Sem. d. Hôp., P et

B., 5, 15 oct. 1957)

42 - LOUBATIERES A. -

Acquisitions récentes dans le domaine
de l'expérimentation des sulfamides
hypoglycémisants et antibiotiques chez
l'animal et chez l'homme diabétiques.
(Thérapie, 1957, XII/2; 171-181)

43 - MAMOU H. -

Troubles hypoglycémiques et hypocalcémiques dans l'obésité
(Sem. Hôp. Paris, 59, 10 oct. 1956).

44 - MAURIAC P. -

La période prépancréatique du diabète
sucré
(Presse méd., 72, 12 nov. 1949)

45 - RAMBERT P. -

Prédiabète et prévention du diabète
(IV^e congrès de la Féd. Intern. du diabète,
Genève, 10-14 juillet 1961)

46 - SHERLOCK, BEARN et BILLINGS -

Livers Injury -
(Translation of the Tenth Conférence,
21-22 Mai 1951. Josiat Macy Jr Foundation,
New York- F.W. Hofbauer Editor)

47 - TRAVERSE P.M. de -

Les épreuves fonctionnelles de glycorégulation
(Journ. Med. Fr., XXXII, 3-4, Mars-
avril 1949)

48 - UNGER R.H. et MADISON L. -

Un nouveau procédé de diagnostic du diabète
sucré
(Diabetes Absh, 7, 6, Nov-Déc. 1958)

49 - VAGUE J.

- a - Le diabète de la femme androïde
(Presse Med., 57, 1949, 835-837)
- b - La différenciation sexuelle humaine,
ses incidences en pathologie
(1 vol., 386 p., Masson édit., Paris
1953)
- c - Comment la surcharge adipeuse fa-
vorise-t-elle le développement de
l'artériosclérose et du diabète ?
(Sem. Hôp. Paris, 30; 1954)
- d - Obésité, artériosclérose et diabète
(Sud-Méd. et chirg. , 87, 3112-3178,
1954).
- e - La place de l'obésité androïde à l'o-
rigine du diabète de l'adulte
(Le diabète, 3, 43-46, 1955)
- f - Après la fragilité génétique des îlots,
l'obésité androïde paraît la cause prin-
cipale du diabète de l'adulte. Quelles
sont ses relations avec la suractivité
hypophyso-surrénale ? (Folia Endocri-
nologica, 8, 5-12, 1955)
- g - La distribution des obésités en androï-
des et gynoïdes. Base de leur pronostic
(Sem. Hôp. Paris, 66, 10 Nov. 1955)
- h - The degree of masculine differentiation
of obesities : a factor determining pre-
disposition to diabetes, atherosclerosis
gout and uric calculous disease
(the Amer. J. of Clinical Nutrition 4,
20-34, 1956)

i - De la surcharge adipeuse au diabète commun de l'adulte
(La Presse med. , 65, 28, 6 avril 1957)

j - Etude morphologique des obésités. Ses applications au pronostic et au traitement
(R.M.F., juin 1958)

k - La prophylaxie du diabète; ses bases, sa réalisation
(Tunisie méd. 7, juillet-aout 1959)

l - Le diabète est souvent une maladie curable.
(Sem. Hôp. Paris, 57, 12 Dec: 1959)

50 - VAGUE J. et BENOIT M. -
Obésités expérimentales et obésités humaines
(Marseille médical, 6, 1956.)

51 - VAGUE J., CODACCIONI J.L., COULOMB J. et TEITELBAUM M. -
Le dépistage du diabète et sa prophylaxie par la cure de l'obésité diabétogène dans le personnel des chemins de fer français de la région méditerranéenne (IVè congrès de la Fédér. Intern. du Diabète, Genève, 10-14 juillet 1961)

52 - VAGUE et FAVIER G. -
Le schéma thérapeutique des obésités en pratique médicale
(Le Monde Médical, 1004, Avril-Mai-Juin 1958)

53 - VAGUE J., GARRIGUES J., TEITELBAUM M. MILLER G. et FAVIER G. - Notions sur la physiologie du tissu adipeux (Marseille Med. 6, 1956)



**AGEMP
POLYCOPIE**

**8, rue Dante
PARIS-Ve**

Téléphone : ODÉon 58-90